



2022年9月1日放送

## 医薬品の副作用アセスメントについて

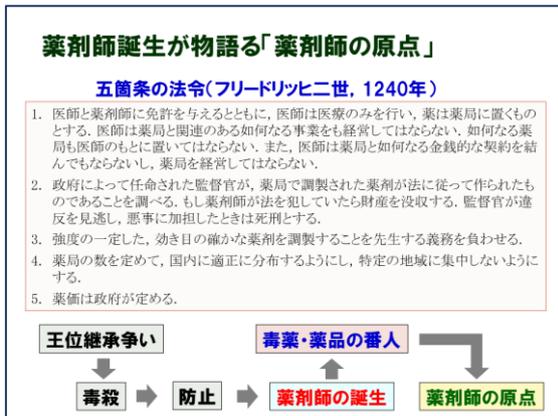
千葉科学大学 薬学部  
客員教授 宇野 勝次

### はじめに

それでは、私達が設立しました「日本医薬品安全性学会」の指針の一つにしている『医薬品副作用アセスメント』についてお話したいと思います。

### 薬剤師の原点は毒薬の番人

最初に、日本の原点からお話します。薬剤師は今から782年前の1240年頃にローマ帝国皇帝のフリードリッヒ二世が「五箇条の法令」を交付したことで、医薬分業に伴って誕生しました。この医薬分業の目的は、処方と調剤を分離することによって暗殺を防止することでした。当時、アラビアでは錬金術に伴って化学薬品の製造技術が発達し、ヨーロッパでは王位継承争いで医師による毒殺が後を絶ちませんでした。そこで、フリードリッヒ二世は医師が薬局を持つことを禁止した「五箇条の法令」を發布し、医薬分業により薬剤師による監視体制を確立しようと考えたのです。したがって、薬剤師誕生の目的は、「毒殺の防止」であり、薬剤師の起源は「毒薬や薬品の番人」であり、薬剤師の原点は、化学薬品のリスクから人々を守ること、すなわち「医薬品の安全性確保」であったと言えます。



### 薬剤師の本分は医薬品の安全性確保

次に、薬剤師の本分についてお話します。1997年に国際薬剤師・薬学連合と日本薬剤師会は、前文と第十条からなる「薬剤師倫理規定」を制定しました。どの条文も薬剤師にとって非常に大事な条文であります。ほとんどが他の医療従事者にも求められる内容でありました。ただ、第六条の「医薬品の安全性等の確保」は薬剤師のアイデンティティーであり、薬剤師の本分は「医薬品の安全性の確保」にあると思います。

### 六年制薬学教育には二つの「ソウヤク」が存在する

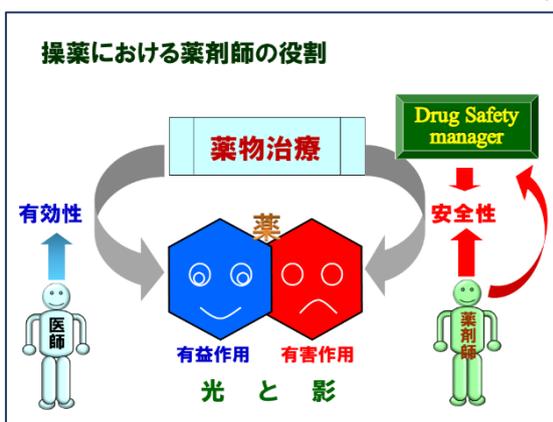
私は、六年制薬学教育では、二つの「ソウヤク」が存在すると言っています。その一つは

従来の薬学教育の柱であった「ツクルくすり」と書く「創薬」であります。他の一つは「アヤツルくすり」と書く「操薬」であります。後者の「操薬」は「医薬品の適正使用」の同義語であり、私が作った造語です。「くすりを操る」と表記する方が従来の「くすりを創る：創薬」に対抗した表記として理に適っていると思うのです。したがって、現在の薬学教育は二つの「ソウヤク」が存在すると思います。特に、薬剤師業務では「くすりを操る：操薬」の教育が重要になってきます。そのため、これから私が話す「ソウヤク」は「くすりを操る：操薬」のことになります。

### 操薬とドラッグ・セフティ・マネージャー

如何なる医薬品も有益作用と有害作用という「光と影」を併せ持っています。適正な薬物療法を行うためには医薬品の有益作用を如何に増強し、有害作用を如何に減弱するか、すなわち医薬品の有効性と安全性を高めるのが「操薬」であります。

「操薬」は、適正な薬物治療の実施という視点から当然医学にとっても重要であります。しかし、医師にとって、医薬品はメスと同じように治療の一手段であるため、どうしても医薬品の有効性に重点を置いた「操薬」になります。一方、前述したように薬剤師の原点や本分から、薬剤師は医薬品の「影」の部分に焦点を当て、医薬品の安全性に重点を置いた「操薬」を遂行することが責務であります。そのため、薬学の「操薬」の根底には常に医薬品の安全性確保が存在し、薬剤師はドラッグ・セフティ・マネージャーとして薬物治療の安全性に貢献することが薬剤師の社会的存在価値を高めると考えます。

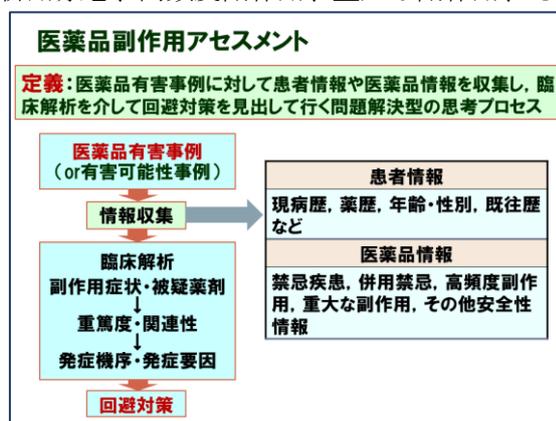


### 操薬と医薬品副作用アセスメント

「医薬品副作用アセスメント」は、直訳すれば医薬品の副作用評価になりますが、本来意図する定義は、医薬品有害事例に対して患者情報や医薬品情報を収集し、臨床解析を介して回避対策を見出して行く問題解決型の思考プロセスであります。「操薬」における医薬品の安全性確保では、「医薬品副作用アセスメント」のスキルが必要不可欠であります。

### 医薬品副作用アセスメントの解析スキル

「医薬品副作用アセスメント」には病態解析、医薬品情報解析、臨床経過解析の3つの解析スキルが必要になります。病態解析は現病歴、薬歴、年齢・性別、既往歴などの患者情報を解析します。医薬品情報解析は禁忌疾患、併用禁忌、高頻度副作用、重大な副作用、その他安全性情報などの医薬品情報を解析します。臨床経過解析は医薬品有害事例に対して病態と医薬品の経時的因果関係を解析して、有害症状、被疑薬剤、重篤度、有害症状と被疑薬剤の関連性、発症機序、誘発要因を解明して、最終的に回避対策を導き出すことであります。また、医薬品有害反応が予想される事例においても同様な副作用アセスメントを通して回避対策を講じることは、医薬品有害反応を未然に防ぐためにも、プレアボイドとして重要なことであります。

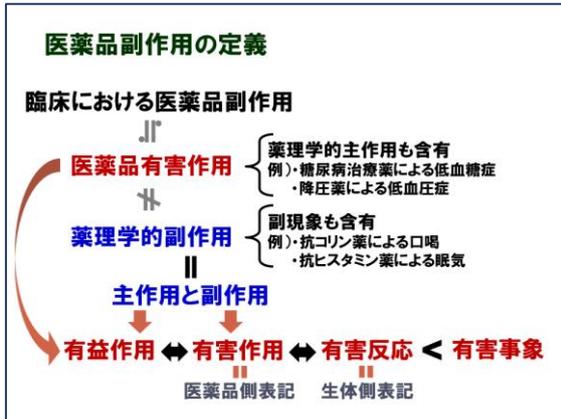


## 医薬品副作用の定義

医薬品の副作用に話を变えますと、臨床における医薬品の副作用は、有害作用と同義語であり、薬理作用の主作用に対する副作用とは異なります。例えば、高血圧や糖尿病の治療薬の血圧降下や血糖降下作用は薬理的には主作用ですが、その主作用が強過ぎれば低血圧や低血糖の臨床上の副作用を誘発します。そのため、臨床では医薬品の有益作用に対応して有害作用と表記するのが妥当であり、生体側から表記する場合は有害反応と表記するのが適切だと思います。また、医薬品が関係しない場合も包含する表記として有害事象があります。

## 有害事象と医薬品の関連性

現在の医薬品の副作用報告事例は、少なくとも合理的な可能性があり、有害事象と医薬品の因果関係が否定できない事例を指しています。そのため、有害事象と被疑薬の因果関係の強さが曖昧な側面を持っており、被疑薬剤が複数の場合は一層両者の因果関係が希薄になっています。医薬品有害反応の原因薬剤の検索では、FDA のアルゴリズムにより被疑薬剤を推定することができますが、原因薬剤の確定には被疑薬剤の再投与すなわちチャレンジテストが必要になります。しかし、チャレンジテストは患者へのリスクが大き過ぎるため、実施されないのが現状であります。そこで、日本医薬品安全性学会では、臨床現場に即した「副作用重篤度（グレード）基準」と同時に、「被疑薬剤と有害事象の関連度評価基準」を提唱して、有害事象と被疑薬剤との関連性を明確化することを目指しています。



## 医薬品有害作用の発症機序

医薬品有害作用の発症機序は、中毒性副作用、過剰反応性副作用、代謝障害性副作用およびアレルギー性副作用の 4 つに分類することができます。中毒性副作用は薬物の過量投与による有害作用であり、ジキタリス中毒やアセトアミノフェンによる肝障害などに代表されます。過剰反応性副作用は新しい概念ですが、薬理作用の異常増強、すなわち薬物受容体の遺伝子変異による有害作用であり、NSAIDs 不耐症やリドカインによるショックなどに代表されます。代謝障害性副作用は薬物の代謝異常、すなわち代謝酵素の遺伝子変異による有害作用であり、イソニアジドによる肝障害やイリノテカンによる骨髄抑制などに代表されます。アレルギー性副作用は薬物が抗原あるいはハプテンとなって起こす有害作用であり、β-ラクタム系抗菌薬によるショックや抗けいれん薬による皮疹などに代表されます。医薬品有害反応の発症機序の解明は、薬理学、病態生理学、薬物動態学、免疫学、分子生物学などの基礎学問を駆使する必要があります。医薬品の有害作用防止のために不可欠であります。

項目	中毒性副作用	過剰反応性副作用	代謝障害性副作用	アレルギー性副作用
定義	毒性作用の増強による有害作用	薬理作用の過剰応答による有害作用	薬物の代謝異常による有害作用	薬物が抗原として起こす有害作用
発現様式	・非特異的 ・用量依存性 ・高頻度 ・随伴症状少ない	・特異的 ・用量や依存性 <sup>1)</sup> ・低頻度 ・随伴症状少ない	・特異的 ・用量や依存性 <sup>1)</sup> ・低頻度 ・随伴症状少ない	・特異的 ・用量非依存性 ・低頻度 ・随伴症状多い
要因	・過量投与 ・腎機能障害 ・ポリファーマシー ・医療過誤 ・乱用	・遺伝的体質 <sup>2)</sup> ・相互作用 <sup>4)</sup>	・遺伝的体質 <sup>3)</sup> ・相互作用 <sup>5)</sup>	・特異体質 ・感染 ・交差アレルギー

<sup>1)</sup> 用量に依存するが、常用量以下でも発現する。 <sup>2)</sup> 受容体の遺伝子多型。  
<sup>3)</sup> 代謝酵素の遺伝子多型。 <sup>4)</sup> 薬力学的相互作用。 <sup>5)</sup> 薬物動態学的相互作用

## 医薬品有害反応の発症（誘発）要因

医薬品有害反応の発症には、特定の薬物による特定の発症機序を誘発させるための何らかの発症要因が存在します。その発症要因は、乱用や過量投与であったり、肝障害や腎障害のような基礎疾患であったり、薬物間相互作用であったり、遺伝子多型のような遺伝的素因であったり、交差アレルギーや感染症であったりします。医薬品有害反応の発症機序が解明

されたとしても、発症要因が明らかにされない限り、回避対策を見出すことはできません。その意味で、医薬品副作用アセスメントにとって発症あるいは誘発要因の解明は不可欠であります。

### 医薬品有害反応の回避対策

医薬品副作用アセスメントの最終目標は、医薬品有害反応事例の回避対策の考案であります。如何なる医薬品有害反応事例を提示したとしても、その有害反応の回避対策を考案しなければ、医薬品安全性情報として不完全なものと言わざるを得ません。その意味で、医薬品副作用アセスメントの実践は、個別の医薬品有害反応の臨床解析であり、医薬品安全性学の実践であると思います。

### 医薬品副作用アセスメントの実践

以上、医薬品副作用アセスメントの概略を述べてきましたが、医薬品副作用アセスメントのスキルを身に付けることはドラッグ・セフティ・マネージャーにとって必要不可欠であります。薬剤師はドラッグ・セフティ・マネージャーとして医薬品副作用アセスメントの実践を通して、個々の医薬品有害事例を科学的かつ論理的に解析して最も安全で有効な薬物療法を導き出し、患者や医師に提供することが医薬品の安全性の向上に寄与することだと思えます。

